

贵州冬凌草素的结构

孙汉董 潘炉台* 林中文 钮芳娣

(中国科学院昆明植物研究所, 昆明)

摘要 从贵州省遵义地区产冬凌草 [*Rabdosia rubescens* (Hemsl.) Hara] 叶中分得一个新的二萜化合物, 命名为贵州冬凌草素 (guidongnin), 其结构经各项光谱和化学证据确定为对映-6, 7-螺断-6, 19- γ -内酯环-7, 20- δ -内酯环-16-贝壳杉烯-11 β , 15 α -二醇 (1)。

关键词 二萜化合物; 对映-贝壳杉烯; 冬凌草; 贵州冬凌草素; ^1H NMR; ^{13}C NMR

冬凌草 [*Rabdosia rubescens* (Hemsl.) Hara] 是广布于我国黄河、长江流域的一种香茶菜属植物。河南地区用全草对急慢性扁桃腺炎、咽喉炎、气管炎等均有治疗作用; 对食道癌、贲门癌、肝癌、乳腺癌等有显著缓解症状、延长生命的作用^[1]。我们已从河南不同地区 (济源、鲁山、信阳、卢氏等县) 产冬凌草中分得十余个新的对映-贝壳杉烷型二萜生理活性成分^[2-10]。在我国, 冬凌草分布最南端的贵州省遵义地区, 民间用全草入药, 治感冒头痛、风湿筋骨和关节痛等。为探讨其生理活性物质, 我们对其化学成分进行了研究。从其叶的乙醚提取物中, 除分离鉴定了 β -谷甾醇、2 α -羟基乌索酸 (7)、 β -谷甾醇-D-葡萄糖甙和黄酮化合物线菊素 (circiliol) (8) 外, 还分离鉴定了三个二萜化合物, 其中两个为已知成分, 即卢氏冬凌草甲素 (ludongnin A) (2)^[9]和卢氏冬凌草乙素 (ludongnin B) (3)^[10]; 另一个为新的化合物, 经各项波谱数据和化学反应证明, 其结构为对映-6, 7-螺断-6, 19- γ -内酯环-7, 20- δ -内酯环-16-贝壳杉烯-11 β 、15 α -二醇 (1), 命名为贵州冬凌草素 (guidongnin)。

贵州冬凌草素 (1), 甲醇中得无色针晶, mp 235—237°C; $[\alpha]_D^{25}$ —160° (C = 1, 吡啶), $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_6$ (m/z, 362, M^+ ; 和元素分析)。其 ^{13}C NMR波谱显示存在有一个 CH_3 , 八个 CH_2 , 五个 CH , 四个取代碳和二羰基碳。由 ν_{max} (KBr): 1765和1740 cm^{-1} ; δH : 5.41 (2H, br.s), 3.68和3.47 (各1H, ABd, J = 10Hz); δC : 176.0 (s), 175.8 (s) 和75.9 (t), 71.8 (t) 的信息提示化合物 (1) 与ludongnin A (2) 和B (3)^[9, 10]的结构类似, 同样是有着一个 δ -内酯 (C_7 - C_{20} 之间) 和一个 γ -内酯 (C_6 - C_{19}) 为部分结构的对映-螺断贝壳杉烯型二萜化合物。(1) 无紫外吸收; ν_{max} 1695和1680 cm^{-1} ; δH : 5.63 (1H, dt, J = 2, 5.3Hz, D_2O 交换后呈t, J = 2Hz), 5.52和5.24 (各1H, br.s); δC : 81.5 (d), 159.6 (s) 和108.0 (t)

的事实表明, 化合物(1)具有C-15位羧基已被还原成为羟基的D环部分结构。(1)用5% Pd-C催化氢化得二氢化物(4), mp 131—133°C, ^1H NMR呈现17-CH₃ [δ 1.14(d, $J = 7\text{Hz}$)]的信号, 15-H则由 δ 5.63高场位移至 δ 5.31, 以上事实支持了D环的部分结构。

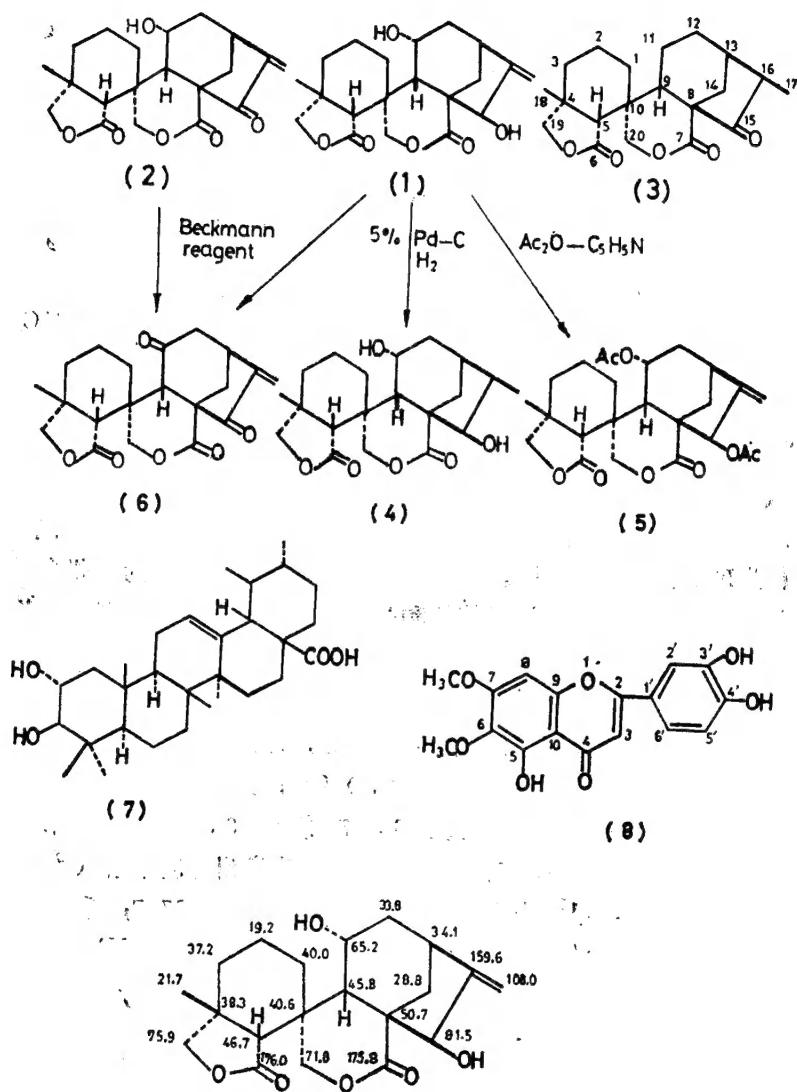


图1 贵州冬凌草素(1)在C₅D₅N中的 ^{13}C NMR数据(δ /ppm)

Fig. 1 guidongnin (1), ^{13}C NMR Data (δ /ppm) in C₅D₅N solution

guidongnin (1) 存在有二个仲羟基 ν_{max} 3520 和 3488 cm^{-1} ; δH : 8.09 (1H, d, $J = 5.3\text{Hz}$, D₂O 交换消失, —OH), 6.54 (1H, d, $J = 2.9\text{Hz}$, D₂O 交换消失, —OH), 5.63 (1H, dt, $J = 2, 5.3\text{Hz}$, D₂O 交换呈 t, $J = 2\text{Hz}$), 4.53 (1H, m, D₂O 交换呈 br·t, $J = 4\text{Hz}$); δC : 81.5(d), 65.2(d)。从上述波谱数据

和 δH 偶合类型和情况可初步推定除了其中一个仲羟基位于C-15位外, 另一个仲羟基位于C-11 α 位, 这由在 ^1H NMR中观察到14 α -H受到了11 α -OH的去屏蔽效应而具有较低场的化学位移值 [$\delta 3.30(\text{d}, J = 12\text{Hz})$]得到了支持。而C-15位的仲羟基则位于 β 位由下列事实得到支持: 若15-OH位于 β 位, 则由于C-9和C-12和15 β -OH空间距离较近, 将受到15 β -OH的屏蔽效应, 其 δ 值将分别向高场位移; 事实上(1)的C-9 ($\delta 45.8$)和C-12($\delta 33.8$)的化学位移值与(2)的C-9 ($\delta 46.8$)和C-12 ($\delta 34.2$)的化学位移值相比, 分别向高场位移了1 ppm和0.4 ppm, 从而支持了C-15羟基应位于 β 位。

(1) 用常法得二乙酰化物(5) [mp 225—227°C, $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_8$], 11 β -H ($\delta 4.53$)和15 α -H ($\delta 5.63$)分别向低场位移至 $\delta 5.52$ 和6.67。(1)用Beckmann混合物氧化得化合物(6) [mp 139—141°C, $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_6$], 9 β -H和17-H₂分别低场位移至 $\delta 3.45(\text{s})$, 6.13和5.58(各1H, s), 14 α -H则高场位移至 $\delta 2.65(\text{d}, J = 12\text{Hz})$, 11 β -H和15 α -H信号消失。氧化产物(6)与由(2)经Beckmann混合物氧化所得产物^[9], 物理常数 and 各项光谱数据完全一致。由上所述, guidongnin的结构应以(1)式表示。

实 验 部 分

熔点用Kofler显微测熔仪测定, 未经校正; Perkin-Elmer 577型分光光度计测定红外光谱, KBr压片; UV-210A型仪测紫外光谱; Bruker WH-90型波谱仪测定 ^1H 和 ^{13}C 核磁共振谱, 以 $\text{C}_6\text{D}_5\text{N}$ 为溶剂, TMS为内标; Finnigan-4510型质谱仪, EI-70eV下测定质谱。

8.76 kg贵州冬凌草干叶, 于Soxhlet抽提器中用乙醚抽提, 回收乙醚得719g墨绿色抽出物。用甲醇溶解, 活性炭脱色处理得澄明黄褐色溶液, 回收溶剂至小体积, 放置过夜, 过滤, 得182g土黄色沉淀物(主含三萜类化合物), 滤液回收至干得326g棕黄色稠厚物。用热甲醇溶解, 与适量的硅胶拌和后装于硅胶柱顶进行层析分离, 以石油醚-氯仿(5:5), 氯仿, 氯仿-丙酮(8:2, 6:4, 3:7), 丙酮, 甲醇依次洗脱。于5:5石油醚-氯仿部分得560 mg β -谷甾醇; 2.57g卢氏冬凌草乙素; 于氯仿洗脱部分中得468 mg 2 α -羟基乌索酸, 8:2和7:3的氯仿-丙酮洗脱部分中得6.4g卢氏冬凌草甲素, 5.2g贵州冬凌草素; 于丙酮部分得247mg线菊素; 甲醇洗脱部分得316mg β -谷甾醇-D-葡萄糖甙。

1. 贵州冬凌草素(1) 甲醇中得无色针晶, mp 235—237°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{22} - 160^\circ$ (C = 1, 吡啶), 无紫外吸收。 $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 3520, 3488, 1765, 1740, 1695, 1680; δH : 8.09 (1H, d, $J = 5.3\text{Hz}$, D_2O 交换消失, 15 β -OH), 6.54 (1H, d, $J = 2.9\text{Hz}$, D_2O 交换消失, 11 α -OH), 5.63 (1H, dt, $J = 2, 5.3\text{Hz}$, D_2O 交换呈t, $J = 2\text{Hz}$, 15 α -H), 5.52和5.24 (各1H, br.s, 17-H₂), 5.41 (2H, br.s, 20-H₂), 4.53 (1H, m, 11 β -H), 3.68和3.47 (各1H, ABd, $J = 10\text{Hz}$, 19-H₂), 3.30 (1H, d, $J = 12\text{Hz}$, 14 α -H), 3.16 (1H, br.s, 5 β -H), 2.90 (1H, dd, $J = 4, 8\text{Hz}$, 13 α -H), 1.45 (3H, s, 18-CH₃), m/z : 362 (M^+), 344 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 326 (M^+

$-2 \times \text{H}_2\text{O}$), 316 (344-CO), 298 (326-CO), 270 (298-CO), 257, 232, 183;
元素分析, $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_6$: 计算值(%), C 64.84, H 7.32; 分析值(%), C 64.47, H 7.45。

2. (1) 的二氢化物(4) 50mg (1)溶于5 ml MeOH中, 加入3 mg 5% Pd-C催化剂, 室温搅拌下氢化1小时, 常法处理得45mg无色针晶(4), mp 131—133°C; $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 3510, 3480, 1765, 1745, 1695; δH : 6.99 (1H, d, $J = 5.3\text{Hz}$, D_2O 交换消失, 15 β -OH), 6.76 (1H, br.s, 加 D_2O 后消失, 11 α -OH), 5.31 (1H, m, 15 α -H), 5.11 (2H, br.s, 20-H₂), 4.78 (1H, m, 11 β -H), 3.88和3.68 (各1H, ABd, $J = 10\text{Hz}$, 19-H₂), 3.58 (1H, s, 5 β -H), 1.14 (3H, d, $J = 7\text{Hz}$, 16- βCH_3), 1.05 (3H, s, 18- CH_3); m/z : 364 (M^+), 346 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 334 ($\text{M}^+ - 2 \times \text{CH}_3$), 328 ($\text{M}^+ - 2 \times \text{H}_2\text{O}$), 300 (328-CO), 288, 276, 259, 230。

3. (1) 的二乙酰化物(5) 100mg (1)加入10 ml 1:1的醋酐-吡啶溶液, 室温下搅拌酰化过夜, 常法处理, 柱层析纯化, 丙酮中得90.5mg无色片晶, mp 225—227°C; $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 1770, 1745, 1725, 1665, 1230; δH : 6.67 (1H, t, $J = 3\text{Hz}$, 15 α -H), 5.52 (1H, m, 11 β -H), 5.10 (2H, br.s, 17-H₂), 4.74和4.54 (各1H, ABd, $J = 10\text{Hz}$, 20-H₂), 3.86 (2H, br.s, 19-H₂), 2.12 (6H, s, $2 \times \text{OAc}$), 1.43 (3H, s, 18- CH_3); m/z : 446 (M^+), 404 ($\text{M}^+ - \text{ketene}$), 386 ($\text{M}^+ - \text{AcOH}$), 376 (404-CO), 362 ($\text{M}^+ - 2 \times \text{ketene}$), 344 ($\text{M}^+ - \text{AcOH} - \text{ketene}$), 326 ($\text{M}^+ - 2 \times \text{AcOH}$), 298 (326-CO)。

4. (1) 的氯化物(6) 50mg (1)溶于10 ml丙酮溶液中, 室温搅拌下滴加6滴Beckmann混合物, 反应1小时, TLC示反应完全。常法处理, 甲醇中得无色针晶42mg (6), mp 139—141°C。 $\lambda_{\text{max}}(\text{MeOH}) \text{ nm}$: 227 ($\log \epsilon = 3.80$)。 $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 1765, 1750, 1720和1640; δH : 6.13和5.58 (各1H, s, 17-H₂), 4.79和4.48 (各1H, ABd, $J = 12\text{Hz}$, 20-H₂), 4.24和3.88 (各1H, ABd, $J = 10\text{Hz}$, 19-H₂), 3.45 (1H, s, 9 β -H), 3.22 (1H, dd, $J = 4, 8\text{Hz}$, 13 α -H), 2.84 (1H, s, 5 β -H), 2.65 (1H, d, $J = 12\text{Hz}$, 14 α -H), 1.04 (3H, s, 18- CH_3); m/z : 358 (M^+), 340 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 350 ($\text{M}^+ - \text{CO}$), 325 (340- CH_3), 312 (340-CO), 298, 285, 284, 269。

5. β -谷甾醇 无色针晶, mp 137—138°C, $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{O}$ ($\text{M}^+ 414$), 与 β -谷甾醇标品测混合熔点不下降, 红外光谱相同。

6. β -谷甾醇-D-葡萄糖甙 甲醇中得白色针晶, mp 259—261°C, $\text{C}_{38}\text{H}_{60}\text{O}_6$, 其红外光谱与标品相同, 混合熔点不下降。用5% H_2SO_4 加热水解, 得甙元为 β -谷甾醇, 糖部份用纸层析检查为D-葡萄糖。

7. 2 α -羟基乌索酸 甲醇得白色粒晶, mp 242—244°C, $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_4$; $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 3430—3390, 1690, 1450, 1383, 1372, 1045, 1028, 955; δH : 5.52 (1H, w/z = 7Hz, 12-H), 4.15 (1H, m, 2 β -H), 3.42 (1H, d, $J = 9\text{Hz}$, 3 α -H), 1.28 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 1.22, 1.09, 1.06, 1.02, 0.99 (各3H, s, $5 \times \text{CH}_3$); m/z : 472 (M^+), 454 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 442 ($\text{M}^+ - 2 \times \text{CH}_3$), 436 ($\text{M}^+ - 2 \times \text{H}_2\text{O}$), 426, 408, 393, 370, 300, 287, 264, 248 (基峰), 以上波谱数据与标品一致, 测混合熔点不下降。

8. 线菊素(8) 甲醇中得土黄色结晶。mp 280—282°C, $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_7$, $\lambda_{\text{max}}(\text{MeOH}) \text{ nm}(\log \epsilon)$: 217(4.42), 242(4.20), 256(4.22), 273(4.24), 347(4.42); ν_{max}

cm^{-1} : 3430, 1658, 1652, 1600, 1568; δH : 7.97(1H, d, $J = 2\text{Hz}$, 2'-H), 7.60(1H, dd, $J = 2$, 8.3Hz, 6'-H), 7.36(1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$, 5'-H), 7.00(1H, s, 8-H), 6.69(1H, s, 3-H), 4.02和3.89(各3H, s, $2 \times \text{OCH}_3$); m/z : 330(M^+), 315, 301, 287, 284, 270, 248; 与标品^[11]测混合熔点不下降, 各项波谱数据一致。

9. 卢氏冬凌草甲素(2) 氯仿-丙酮中得无色鳞片状结晶, mp 266—268°C, $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_6$ (M^+ 360), 各项波谱数据与ludongnin A^[9]一致, 混合熔点不下降。

10. 卢氏冬凌草乙素(3) 甲醇中得无色针晶, mp 297—298°C, $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_5$ (M^+ 346), 各项波谱数据与ludongnin B^[10]一致, 混合熔点不下降。

致谢 贵州中医研究所陈德媛同志鉴定植物标本, 本所物理分析仪器组测定各项波谱数据。

参 考 文 献

- 1 河南省医学科学研究所药理研究组. 河南医学院学报 1975; (2): 9
- 2 河南省医学科学研究所药理药化组, 河南医学院化学教研组, 云南植物研究所植化室, 郑州化学制药厂制剂室. 科学通报 1978; (1): 53—56
- 3 张覃沐, 陈正玉, 晁金华等. 科学通报 1980; (22): 1051—1054
- 4 Sun Handong, Chao jinhua, Lin Zhongwen et al. *Chem Pharm Bull* 1982; 30(1): 341—343
- 5 孙汉董, 林中文, 付坚等. 化学学报 1985; 43: 353—359
- 6 秦崇秋, 刘晨江, 李继成等. 云南植物研究 1984; 6(3): 333—337
- 7 李继成, 刘晨江, 孙汉董等. 云南植物研究 1986; 8(1): 93—97
- 8 秦崇秋, 孙汉董, 林中文. 云南植物研究 1986; 8(1): 99—102
- 9 郑新荣, 高增义, 孙汉董等. 云南植物研究 1984; 6(3): 316—320
- 10 郑新荣, 高增义, 唐晋琪等. 云南植物研究 1986; 8(2): 161—162
- 11 孙汉董, 林中文. 云南植物研究 1988; 10(2): 215—218

STRUCTURE OF GUIDONGNIN

Sun Handong, Pan Lutai, Lin Zhongwen, Niu Fangdi

(Kunming Institute of Botany, Academia Sinica, Kunming)

Abstract A new ent-spirokaurene diterpene, guidongnin (1), mp 235—237°C, $[\alpha]_D^{22} -160^\circ$ (C = 1, pyridine), was isolated from the ether extract of dried leaves of *Rabdosia rubescens* (Hemsl.) Hara (Labiateae) that collected in Guizhou, China. Its structure has been shown to be ent-6, 7-spirosec-6, 19- γ -lactonic ring-7, 20- δ -lactonic ring-16-kaurene-11 β , 15 α -diol (1) on the basis of spectroscopic and chemical evidence and compared with known compound, ludongnin A. Two known spirokauranoids, ludongnin A (2) and B (3) were also isolated together with β -sitosterol, β -sitosterol-D-glucoside, 2 α -hydroxyursolic acid and cirsiolol.

Key words Diterpenoid; ent-kaurene; *Rabdosia rubescens*; Guidongnin; ^1H NMR, ^{13}C NMR